

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Л. Ю. Томаровская, С. В. Баярка, С. А. Карпушина

ИЗОЛИРОВАНИЕ АТОМОКСЕТИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА АМФИФИЛЬНЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Зарегистрированы летальные случаи, связанные с приемом лекарственных препаратов, содержащих атомоксетин, который используется для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Целью работы было установление эффективности изолирования атомоксетина из биологического материала с помощью таких амфифильных растворителей, как подкисленный ацетонитрил и нейтральный ацетон.

Обнаружение и количественное определение атомоксетина в экстрактах из биологического материала проводили методами тонкослойной хроматографии и УФ-спектрофотометрии. Предложены оптимизированные методики экстракционной и ТСХ-очистки экстрактов. При использовании подвижной фазы этилацетат – метанол – 25 % раствор гидроксида аммония (85:10:5) значения R_f атомоксетина составили $0,49 \pm 0,04$ (пластины Merck). Препарат идентифицировали по наличию максимумов светопоглощения в УФ-области спектра при 270 ± 2 и 277 ± 2 нм в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной. В результате исследования было установлено, что степень изолирования атомоксетина из печени экстракцией подкисленным ацетонитрилом по методу Я. Сшедзински составляет $48,2 \pm 2,5$ %, экстракцией нейтральным ацетоном по методу В. А. Карташова – $28,1 \pm 2,1$ %. Показано, что пробоподготовка с помощью метода Я. Сшедзински является предпочтительной при использовании УФ-спектрофотометрии для определения атомоксетина в биологическом материале.

Ключевые слова: атомоксетин, биологический материал, пробоподготовка, тонкослойная хроматография, УФ-спектрофотометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Атомоксетин ((3R)-N-метил-3-(2-метилфенокси)-3-фенилпропана-1-амин гидрохлорид) – лекарственный препарат, используемый для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и взрослых, а также в комплексной фармакотерапии депрессивных расстройств [1]. Применение атомоксетина может вызывать ряд побочных эффектов, в частности нарушение функций желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы; наиболее опасным осложнением приема атомоксетина является возможность появления суицидальных мыслей и развития суицидального поведения [2–4]. В литературе описаны случаи с летальным исходом, связанные с приемом как фатальных, так и нефатальных доз атомоксетина [2, 3]. При этом посмертное содержание антидепрессанта в печени варьировало в пределах от 0,44 до 29 мг/кг.

Разработаны биоаналитические методы определения атомоксетина в плаз-

ме крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим [5], флуориметрическим [6], УФ-спектрофотометрическим [7] детектированием, капиллярного электрофореза с электрохемилюминесцентным детектированием [8]. Данные об эффективности общепринятых в химико-токсикологическом анализе методов изолирования лекарственных веществ из биологических объектов с помощью гидрофильных и амфифильных растворителей (методы А. А. Васильевой, В. Ф. Крамаренко, Стаса-Отто, Я. Сшедзински, В. А. Карташова) в отношении атомоксетина в литературе отсутствуют.

Проведенные нами ранее исследования по установлению оптимальных условий извлечения ряда лекарственных веществ антидепрессивного действия из биологических объектов показали, что методы изолирования, основанные на экстракции токсикантов подкисленной водой (по А. А. Васильевой и В. Ф. Крамаренко) и подкисленным этанолом (по Стас-Отто),

были малоэффективными для соединений, характеризовавшихся высокой липофильностью [9, 10, 11].

Практический интерес как экстрагенты липофильных лекарственных веществ из биологического материала представляют амфифильные растворители ацетон и ацетонитрил. Они легко проникают через гидрофильные и гидрофобные участки мембраны клеток биологического материала и тем самым способствуют более эффективной экстракции лекарственного вещества из объекта. При этом как ионизированная, так и неионизированная формы токсиканта извлекаются указанными растворителями [12]. Высокие значения коэффициента липофильности ($\log P(\text{octanol/water}) = 4,23$) и объема распределения ($V_d = 8,5$ л/кг) для атомоксетина свидетельствуют об его липофильных свойствах [13].

Целью нашей работы было установление эффективности по отношению к атомоксетину методов изолирования подкисленным ацетонитрилом по методу Я. Сшедзински [14] и нейтральным ацетоном по методу В. А. Карташова [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования использовали субстанцию атомоксетина, которая была выделена из лекарственного средства «Страттера» (7 капсул по 60 мг) производства «Lilly» (Чехия) по методике, описанной ранее [15].

Исследования проводили с модельными пробами печени животного, содержащими исследуемый препарат. Для этого к 20 г (при изолировании по методу Я. Сшедзински) и 5 г (при изолировании по методу В. А. Карташова) измельченной печени добавляли по 2 мл водного раствора атомоксетина, содержащего соответственно 2000 и 500 мкг атомоксетина-основания, и оставляли на 24 ч. Параллельно ставили холостые опыты.

При изолировании атомоксетина из печени ацетонитрилом по методу Я. Сшедзински [14] навеску биологического объекта и, соответственно, объемы растворителей уменьшали в два раза, что позволило снизить трудоемкость и материалозатратность указанного метода пробоподготовки. Нижняя граница аналитической области методики количественного определения на основе УФ-спектрофотометрии позво-

лила внести такое изменение. Исследуемый объект заливали 50 мл ацетонитрила, подкисленного 1 М раствором кислоты хлористоводородной до pH 2 (по универсальному индикатору), и настаивали в течение 30 мин при периодическом перемешивании. Настаивание с подкисленным ацетонитрилом проводили дважды. Полученные вытяжки процеживали через марлю, объединяли, добавляли 100 мл 0,5 М раствора натрия сульфата и проводили однократную экстракцию 25 мл диэтилового эфира при pH 1–2. Эфирную вытяжку отбрасывали, водно-ацетонитрильную вытяжку подщелачивали 20 % раствором натрия гидроксида до pH 9–10 (по универсальному индикатору) и проводили экстракцию диэтиловым эфиром дважды порциями по 50 и 25 мл. Эфирные экстракты объединяли и проводили дополнительную экстракционную и ТСХ-очистку.

Изолирование атомоксетина из печени по методу В. А. Карташова проводили согласно методике, описанной в литературе [12].

Для проведения дополнительной экстракционной очистки полученные эфирные экстракты переносили в фарфоровые чашки и выпаривали досуха на водяной бане при температуре, не превышающей 40°C (термостабильность атомоксетина в модельных растворах при указанной температуре подтверждали методом ТСХ). Остаток растворяли в 20 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, полученный раствор переносили в делительную воронку и дважды взбалтывали с помощью механического встряхивателя с диэтиловым эфиром порциями по 10 мл. Отделяли водную фазу, подщелачивали ее 10 % раствором натрия гидроксида до pH 11–12, добавляли кристаллический аммония сульфат до насыщения и дважды экстрагировали атомоксетин хлороформом порциями по 10 мл. Хлороформные экстракты фильтровали через бумажный фильтр с 0,5 г безводного натрия сульфата в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили до отметки хлороформом.

При исследовании экстрактов, которые были получены по методу Я. Сшедзински, отбирали по 5 мл аликвот (экстрактов, содержащих атомоксетин и полученных в холостом опыте), помещали их в фарфоровую чашку, выпаривали до минимального объема (0,05 мл) и наносили полосой на линию старта хроматографической пла-

стины Merck. На расстоянии 2 см от указанных проб наносили 10 мкл стандартного раствора атомоксетина в метаноле с концентрацией 2 мг/мл и по 0,5 мл хлороформных экстрактов, содержащих атомоксетин и полученных в холостом опыте.

После пробоподготовки по методу В. А. Карташова на хроматографическую пластину наносили весь объем полученных хлороформных экстрактов с учетом нижней границы аналитической области используемой методики количественного определения.

Пластины хроматографировали в хлороформе, высушивали на воздухе и проводили хроматографирование с использованием подвижной фазы этилацетат – метанол – 25 % раствор гидроксида аммония (85:10:5). Для визуализации атомоксетина использовали последовательно УФ-лучи, раствор нингидрина в ацетоне, реактив Драгендорфа в модификации по Мунье (использован после обработки пятна нингидрином), оставляя необработанной часть хроматограммы, соответствующей пробам биологического экстракта, которые были нанесены полосой. С непроявленной полосы хроматограммы на уровне, который соответствовал пятну атомоксетина, препарат элюировали 4 мл метанола. Аналогично получали холостой элюат.

Обнаружение и количественное определение атомоксетина в элюатах проводили УФ-спектрофотометрическим методом. Для этого метанольный элюат выпаривали, сухой остаток растворяли в 5 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и исследовали УФ-спектр полученного раствора на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО) в диапазоне длин волн 225–320 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, полученный в холостом опыте. Концентрацию препарата в элюате (х, мкг/мл) рассчитывали по уравнению калибровочного графика (при $\lambda_{\max} = 270$ нм): $y = (0,00455 \pm 4 \cdot 10^{-5}) x + (0,016 \pm 5 \cdot 10^{-3})$ [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экстракты, полученные непосредственно после изолирования атомоксетина из печени, содержали соэкстрактивные компоненты биологической матрицы, которые затрудняли использование

УФ-спектрофотометрического метода для обнаружения и количественного определения препарата. Так, оптическая плотность холостых экстрактов (были выпарены досуха и остатки растворены в 5 мл 0,1 М кислоты хлористоводородной), полученных по методам Я. Сшедзински и В. А. Карташова, составляли $0,13 \pm 0,01$ и $0,135 \pm 0,015$ соответственно.

Методика дополнительной экстракционной очистки была оптимизирована на основе ранее полученных данных об эффективности экстракции атомоксетина из водных растворов в зависимости от pH среды, природы органического растворителя и присутствия электролита в качестве высаливателя. В максимальных количествах атомоксетин экстрагировался хлороформом при pH 11–12 из водной фазы, насыщенной сульфатом аммония (88,9 %). Минимальные количества (0,2 %) препарата экстрагировались диэтиловым эфиром при pH 1–2.

ТСХ-очистку экстрактов проводили с использованием двух подвижных фаз последовательно. При хроматографировании в хлороформе примеси перемещались к линии финиша, а пятно атомоксетина оставалось на линии старта. Изучение хроматографической подвижности атомоксетина в тонких слоях сорбента с использованием подвижных фаз, рекомендованных Международной ассоциацией судебных токсикологов (TIAFT) для общего ТСХ-скрининга [2], показало, что на пластинках Merck наиболее высокие значения R_f обеспечивала подвижная фаза этилацетат – метанол – 25 % раствор аммония гидроксида (85:10:5) [15]. Указанная подвижная фаза была нами использована для обнаружения атомоксетина в экстрактах и отделения его от соэкстрактивных матричных компонентов. При этом значение R_f атомоксетина в экстрактах совпадало с величиной хроматографической подвижности препарата в стандартном растворе и составляло $0,49 \pm 0,04$ ($n = 5$). При исследовании холостых экстрактов пятен с указанными значениями R_f не наблюдали.

При детектировании атомоксетина на хроматограммах в УФ-свете наблюдали фиолетовую флюоресценцию пятен при 254 нм (чувствительность 0,3 мкг в пробе) и бледно-желтую флюоресценцию при 365 нм (чувствительность 0,5 мкг в пробе), после обработки хроматограммы нингидрином – розово-фиолетовые пятна (чув-

ствительность 2,0 мкг в пробе), реактивом Драгендорфа в модификации по Мунье – оранжевое окрашивание (чувствительность 0,5 мкг в пробе) [15]. При исследовании холостых экстрактов указанных окрашиваний пятен не наблюдали.

Степень элюирования атомоксетина с хроматограмм метанолом составляла 99,4 %. УФ-спектры полученных элюатов (последние были выпарены досуха и остаток растворен в 5 мл 0,1 М кислоты хлористоводородной) были аналогичными спектру стандартного раствора атомоксетина в 0,1 М кислоте хлори-

стоводородной [15] и имели максимумы поглощения при длинах волн 270 ± 2 и 277 ± 2 нм (рисунки 1, 2). В УФ-спектрах холостых элюатов максимумов светопоглощения при указанных длинах волн не наблюдали. На основе измеренных величин оптической плотности холостых элюатов (A_{blank}) были рассчитаны предел обнаружения (LOD) и предел количественного определения (LOQ) УФ-спектрофотометрической методики определения атомоксетина в экстрактах из биологического материала по формулам (1) и (2) [17]:

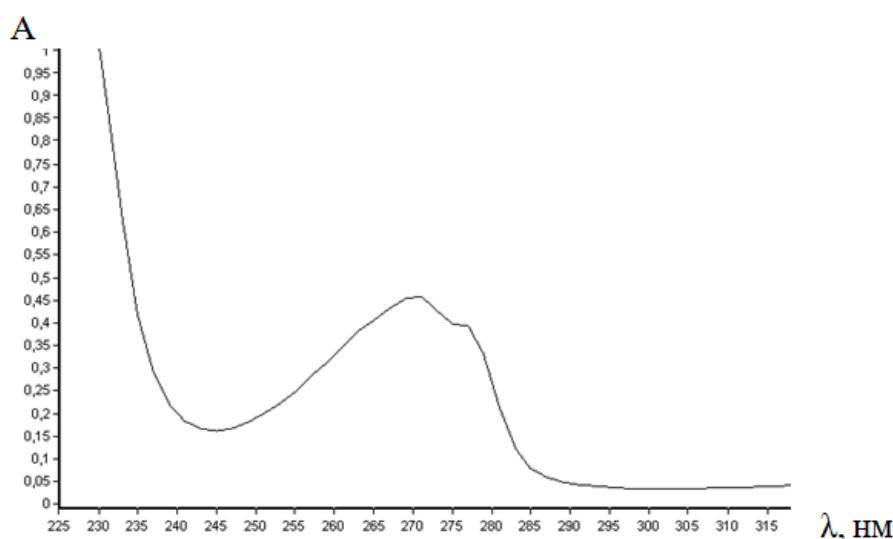


Рисунок 1. – УФ-спектр светопоглощения атомоксетина (в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной), выделенного из модельных проб печени по методу Я. Сшедзински

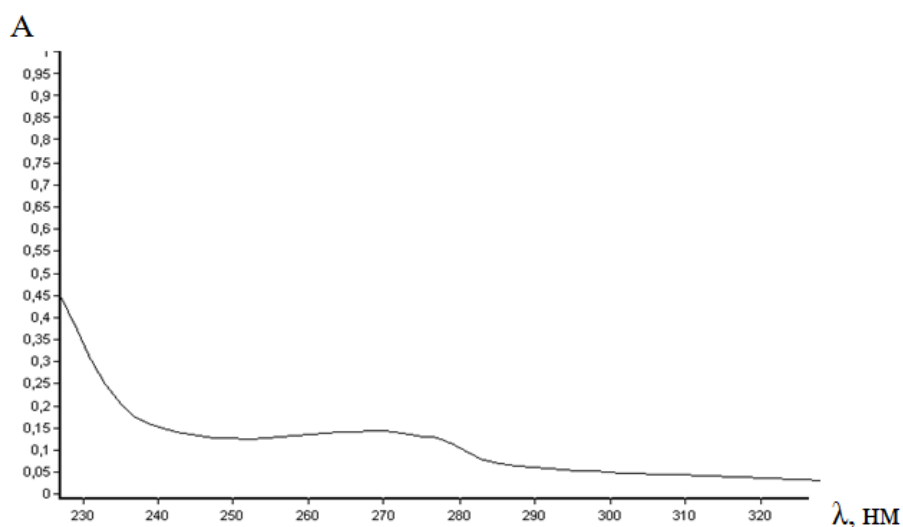


Рисунок 2. – УФ-спектр светопоглощения атомоксетина (в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной), выделенного из модельных проб печени по методу В. А. Карташова

$$\text{LOD} = 3,3 \cdot S / b \quad (1)$$

$$\text{LOQ} = 10 \cdot S / b, \quad (2)$$

где S – стандартное отклонение аналитического сигнала холостого опыта;

b – коэффициент инструментальной чувствительности метода анализа, который равен тангенсу угла наклона прямолинейного участка калибровочной прямой.

Уравнение калибровочного графика было получено с использованием серии стандартных растворов препарата в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной [16]. Линейность выполнялась в пределах концентраций атомоксетина 15,0–210 мкг/мл. Величины LOD и LOQ УФ-спектрофотометрической методики определения атомоксетина, полученные на основе параметров калибровочного графика, составили соответственно 1,8 мкг/мл и 5,6 мкг/мл.

Как видно из таблицы 1, значения LOD и LOQ УФ-спектрофотометрической методики определения атомоксетина в биологических экстрактах, полученные на основе величин оптической плотности холостых элюатов, совпадали в пределах погрешности A_{blank} с соответствующими валидационными характеристиками, установленными с использованием растворов препарата в 0,1 М кислоте хлористоводородной. Таким образом, разработанная методика пробоподготовки обеспечивает достаточную селективность УФ-спектрофотометрической методики определения атомоксетина в биологическом материале по отношению к матричным компонентам.

Степень изолирования (R , %) атомоксетина из печени рассчитывали по формуле:

$$R = \frac{CV_1 V_3}{V_2 m} \cdot 100, \quad (3)$$

где C – концентрация препарата в элюате, рассчитанная по калибровочному гра-

фику, мкг/мл;

V_1 – объем хлороформного экстракта, полученный в результате выделения препарата из биологического материала, мл;

V_2 – объем хлороформного экстракта, взятый для ТСХ-очистки, мл;

V_3 – объем раствора, взятый для УФ-спектрофотометрического определения, мл;

m – масса препарата, внесенного в исследуемую навеску биологического материала, мкг.

Результаты количественного определения атомоксетина, выделенного из печени с помощью амфифильных растворителей, приведены в таблице 2.

Как видно, из указанного биологического объекта выделено $48,2 \pm 2,5$ % атомоксетина с помощью подкисленного ацетонитрила по методу Я. Сшедзински и $28,1 \pm 2,1$ % препарата с помощью нейтрального ацетона по методу В. А. Карташова. Предварительно проведенные нами исследования по установлению степени изолирования атомоксетина из биологических объектов с помощью подкисленной воды и подкисленного этанола показали, что эффективность метода А. А. Васильевой составила $31,6 \pm 3,0$ %, метода Стаса-Отто – $25,6 \pm 2,9$ %, В. Ф. Крамаренко – $26,8 \pm 2,8$ %.

Таким образом, при использовании УФ-спектрофотометрического метода для определения атомоксетина в биологических объектах предпочтение следует отдать пробоподготовке на основе метода Я. Сшедзински, который обеспечивает наиболее высокую степень изолирования. Полученные результаты имеют практическое значение для выбора оптимальных условий пробоподготовки при судебно-токсикологических исследованиях биологических объектов на присутствие атомоксетина.

Таблица 1. – Пределы обнаружения и количественного определения
УФ-спектрофотометрической методики определения атомоксетина в экстрактах
из биологического материала

Метод изолирования	Среднее значение A_{blank}	Метрологические характеристики ($n = 5$; $P = 0,95$)				LOD, мкг/мл	LOQ, мкг/мл
		S	RSD, %	$S_{\bar{X}}$	$\Delta \bar{X}$		
По Я. Сшедзински	0,023	0,00306	13,3	0,00136	0,003	2,2	6,7
По В. А. Карташову	0,010	0,00158	15,8	0,00108	0,002	1,1	3,5

Таблица 2. – Результаты УФ-спектрофотометрического определения атомоксетина, изолированного из печени с помощью методов Я. Сшедзински и В. А. Карташова

Метод изолирования	Добавлено атомоксетина к навеске печени, мкг	Выделено атомоксетина		Метрологические характеристики (n = 5; P = 0,95)
		мкг	%	
Экстракция подкисленным ацетонитрилом (по методу Я. Сшедзински), масса навески печени 20 г	2000	910	45,5	$\bar{X} = 48,2$; $S = 2,623$ $RSD = 5,4 \%$ $S_{\bar{X}} = 1,173$ $\Delta \bar{X} = 2,5$ $\varepsilon = 5,2 \%$
		971	48,6	
		1033	51,6	
		1009	50,4	
		923	46,2	
Экстракция ацетоном (по методу В. А. Карташова), масса навески печени 5 г	500	144	28,8	$\bar{X} = 28,1$ $S = 2,204$ $RSD = 7,8 \%$ $S_{\bar{X}} = 0,986$ $\Delta \bar{X} = 2,1$ $\varepsilon = 7,5 \%$
		133	26,6	
		157	31,4	
		129	25,7	
		140	27,9	

ВЫВОДЫ

1. Среди общепринятых в химико-токсикологическом анализе методов изолирования лекарственных веществ из биологических объектов наибольшую эффективность в отношении атомоксетина показал метод Я. Сшедзински с использованием в качестве экстрагента подкисленного ацетонитрила ($48,2 \pm 2,5 \%$). Пробоподготовка с помощью указанного метода является предпочтительной при использовании УФ-спектрофотометрии для определения препарата в биологическом материале.

2. Показано, что необходимым условием использования УФ-спектрофотометрического метода для количественного определения атомоксетина в экстрактах из печени, полученных по методу Я. Сшедзински, является включение в схему пробоподготовки дополнительного этапа очистки. Предложены оптимизированные методики экстракционной и ТСХ-очистки экстрактов.

SUMMARY

L. Yu. Tomarovskaya, S. V. Bayurka,
S. A. Karpushyna

ISOLATION OF ATOMOXETINE FROM BIOLOGICAL MATERIAL WITH AMPHIPHILIC SOLVENTS

Deaths associated with taking drugs containing atomoxetine used for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder have been registered. The aim of the work has

been to determine the efficacy of atomoxetine isolation from biological material with such amphiphilic solvents as acidulous acetonitrile and neutral acetone.

Detection and quantitative determination of atomoxetine in the extracts from the biological material has been performed using thin layer chromatography and UV spectrophotometry methods. The optimized methods of back extraction and TLC purification have been proposed. R_f value of atomoxetine has made $0,49 \pm 0,04$ (the Merck plate) when using the mobile phase of ethyl acetate – methanol – 25 % ammonium hydroxide solution (85:10:5). The drug has been identified by the presence of absorption peaks in the UV region of the spectrum at 270 ± 2 and 277 ± 2 nm in 0,1 M hydrochloric acid solution. Based on the studies carried out it has been stated that the recovery of atomoxetine isolation from the liver makes $48,2 \pm 2,5 \%$ by the extraction of acidified acetonitrile by J. Szedzinski method, and $28,1 \pm 2,1 \%$ by the extraction with neutral acetone by V. A. Kartashov method. It has been shown that sample preparation using J. Szedzinski method is preferable when using UV spectrophotometry to determine atomoxetine in biological material.

Keywords: atomoxetine, biological material, sample preparation, thin layer chromatography, UV spectrophotometry.

ЛИТЕРАТУРА

1. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder,

including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability / T. Treuer [et al.] // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23, Issue 3. – P. 179–193. doi: 10.1089/cap.2012.0093.

2. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4-th edition / Ed. by A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. – 2736 p.

3. Garside, D. Postmortem tissue distribution of atomoxetine following fatal and non-fatal doses – three case reports / D. Garside, J. D. Roper-Miller, E. C. Riemer // *J. Forensic Sci.* – 2006. – Vol. 51 (1). – P. 179–182. doi: 10.1111/j.1556-4029.2005.00021.x.

4. The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research / V. A. Reed [et al.] // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30, Issue 7. – P. 603–628. doi: 10.1007/s40263-016-0349-0.

5. A liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the analysis of atomoxetine in human plasma and in vitro cellular samples / D. I. Appel [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* – 2012. – Vol. 26, Issue 11. – P. 1364–1370. doi: 10.1002/bmc.2706.

6. Sensitive quantification of atomoxetine in human plasma by HPLC with fluorescence detection using 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl) benzoyl chloride derivatization / H. J. Zhu [et al.] // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – Vol. 846, Issue 1–2. – P. 351–354. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.08.019.

7. Relative bioequivalence evaluation of two oral atomoxetine hydrochloride capsules: a single dose, randomized, open-label, 2-period crossover study in healthy Chinese volunteers under fasting conditions / D. W. Shang [et al.] // *Drug Res. (Stuttg.).* – 2013. – V. 63 (11). – P. 564–567. doi: 10.1055/s-0033-1349070.

8. Capillary electrophoresis coupled with electrochemiluminescence for determination of atomoxetine hydrochloride and the study on its interactions with three proteins / H. J. Zeng [et al.] // *Luminescence.* – 2015. – Vol. 30, Issue 2. – P. 124–130. doi: 10.1002/bio.2700.

9. Спосіб виділення амітриптиліну та інших ліпофільних речовин з біологічного матеріалу: пат. на корисну модель 95171 Україна, мпк7 G01N 33/15 (2006.01) / С. В. Баюрка, Г. П. Петюнін, С. А. Карпушина;

власник Національний фармацевтичний університет. – № и 2014 07572; заявл. 07.07.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23. – 3 с.

10. Баюрка, С. В. Химико-токсикологический анализ сертралина в биологическом материале / С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, В. П. Мороз // *Фармация.* – 2015. – № 2. – С. 7–9.

11. Розробка умов аналітичної діагностики отруєнь пароксетином / С. В. Баюрка [та ін.] // *Клінічна фармація.* – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 58–61.

12. Вергейчик, Т. Х. Токсикологическая химия : учебник для студ. фармац. вузов и ф-тов / Т. Х. Вергейчик. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – С. 94.

13. HSDB: Atomoxetine, CASRN: 83015-26-3. – [Electronic resource]. – Mode of access: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7352>. – Data of access: 07.12.2018.

14. Szrzedzinski, J. Metoda ekstrakcji trucienn organicznych z materiału biologicznego za pomocą acetonitrylu / J. Szrzedzinski // *Arch. Med. Sad. Krymin.* – 1978. – Vol. 28(3). – P. 199–206.

15. Томаровська, Л. Ю. Розробка методів ідентифікації атомоксетину, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу // Л. Ю. Томаровська, С. В. Баюрка, С. А. Карпушина // *Вісник фармації.* – 2017. – № 2 (90). – С. 13–20. doi: 10.24959/nphj.17.2154.

16. Томаровська, Л. Ю. Розробка УФ-спектрофотометричного та екстракційно-спектрофотометричного методів кількісного визначення атомоксетину, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу / Л. Ю. Томаровська, С. В. Баюрка, С. А. Карпушина // *Вісник фармації.* – 2017. – № 4 (92). – С. 15–19. doi: 10.24959/nphj.17.2191.

17. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Current Step 4 version– 2005. – P. 12. – [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/-Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf. – Data of access: 07.12.2018.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, Национальный фармацевтический университет, кафедра физической и коллоидной химии, тел.: +38 096 070 85 64, e-mail: mt191992@gmail.com, Томаровская Л. Ю.

Поступила 18.12.2018 г.